



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS SOFIA DE MOURA

***Deficiências nutricionais pré-natais e Perturbação de
Hiperatividade e Défice de Atenção na descendência: o
que sabemos até agora?***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA ANA LUÍSA FIALHO AMARAL DE AREIA

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

Abril/2021

Deficiências nutricionais pré-natais e Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção na descendência: o que sabemos até agora?

Artigo de Revisão

Inês Sofia de Moura¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹(inesmoura05@hotmail.com)

Trabalho final do 6.º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Fisiopatologia

Orientadora: Professora Doutora Ana Luísa Fialho Amaral de Areia

Coorientadora: Professora Doutora Anabela Mota Pinto

Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	4
1. Introdução.....	5
2. Materiais e Métodos.....	6
3. Importância da nutrição na gravidez.....	6
4. Nutrientes essenciais na gravidez.....	8
4.1. Necessidades Energéticas.....	8
4.2. Macronutrientes.....	10
4.2.1. Hidratos de Carbono.....	10
4.2.2. Proteínas.....	11
4.2.3. Ácidos Gordos.....	13
4.3. Micronutrientes.....	16
4.3.1. Ferro.....	16
4.3.2. Iodo.....	18
4.3.3. Cálcio.....	20
4.3.4. Vitamina D.....	21
4.3.5. Folato.....	22
5. Impacto da Nutrição no Neurodesenvolvimento.....	23
6. Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção.....	24
6.1. PHDA e Ácidos Gordos Polinsaturados.....	25
6.2. PHDA e Iodo.....	28
6.3. PHDA e Folato/Ácido Fólico.....	29
6.4. PHDA e Vitamina D.....	30
7. Conclusão.....	31
8. Referências Bibliográficas.....	33
9. Anexos.....	37

Resumo

Durante a gravidez ocorre um rápido crescimento fetal, especialmente no cérebro, tornando-o particularmente suscetível à exposição a fatores ambientais durante este período. Estes fatores incluem a nutrição, que é essencial para a manutenção da saúde materna e influencia o desenvolvimento da criança, principalmente nos primeiros 1000 dias de vida, considerados fundamentais na prevenção de doenças na idade adulta. Em geral, durante a gestação recomenda-se uma dieta globalmente saudável, mas existem alguns nutrientes que merecem particular atenção. As funções dos diferentes nutrientes são bem conhecidas, mas a evidência para a suplementação ainda não é clara. Embora se reconheça a importância das proteínas e ácidos gordos ómega-3 na gravidez, a sua suplementação não está recomendada pela falta de evidência. Os suplementos de ferro, cálcio e vitamina D estão recomendados em situações específicas. A suplementação de iodo está recomendada atualmente em Portugal e o uso de suplementos de ácido fólico é consensual. A nutrição pré-natal afeta não só o desenvolvimento físico da criança, como também o neurodesenvolvimento, podendo levar a distúrbios como a Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção. Esta é uma das perturbações psiquiátricas mais comuns na pediatria, geralmente com início entre os 7 e os 12 anos de idade. Apesar de ter uma forte componente genética, alguns fatores ambientais parecem contribuir para o aumento do risco desta patologia, incluindo as deficiências nutricionais. Alguns dos nutrientes mais estudados em associação com esta patologia são os ácidos gordos polinsaturados, iodo, folato e vitamina D. Para todos eles, apesar de ser reconhecido o seu papel no desenvolvimento cerebral, observou-se contradições entre resultados dos estudos sobre a ingestão e suplementação, mostrando a necessidade de novos estudos de melhor qualidade.

Palavras-chave: Neurodesenvolvimento, Nutrição Pré-natal, Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção

Abstract

During pregnancy, a rapid fetal growth occurs, especially in the brain, making it particularly susceptible to exposure to environmental factors during this period. These factors include nutrition, which is essential for the maintenance of maternal health and influences the child's development, especially in the first 1000 days of life, considered essential in the prevention of diseases in adulthood. In general, during pregnancy a globally healthy diet is recommended, but there are some nutrients that deserve particular attention. The functions of the different nutrients are well known, but the evidence for supplementation is still unclear. Although the importance of proteins and omega-3 fatty acids in pregnancy is recognized, their supplementation is not recommended due to the lack of evidence. Iron, calcium, and vitamin D supplements are recommended in specific situations. Iodine supplementation is currently recommended in Portugal and the use of folic acid supplements is consensual. Prenatal nutrition affects not only the child's physical development, but also the neurodevelopment, which can lead to disorders such Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. This is one of the most common psychiatric disorders in pediatrics, usually with an onset between 7 and 12 years of age. Despite having a strong genetic component, some environmental factors seem to contribute to the increased risk of this pathology, including nutritional deficiencies. Some of the most studied nutrients in association with this disease are polyunsaturated fatty acids, iodine, folate, and vitamin D. For all of them, although their role in brain development is recognized, there were contradictions between the results of studies on intake and supplementation, showing the need for new studies of better quality.

Keywords: Neurodevelopment, Prenatal Nutrition, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder.

1. Introdução

A gravidez é um período onde ocorrem, desde a concepção até ao parto, importantes alterações fisiológicas. (1) A velocidade do crescimento fetal, particularmente a do cérebro, é incomparável à de qualquer outro estadio na vida, (2) o que o torna especialmente suscetível à exposição a fatores ambientais. (3)

Para que haja um crescimento e desenvolvimento fetal adequados, aliado à manutenção da saúde materna durante a gestação, é necessário um estado nutricional ótimo, (4) que deve existir mesmo antes da gravidez. (5) A razão para isto é o facto de a nutrição poder influenciar o risco de desenvolvimento de algumas condições particularmente importantes na gravidez, de que são exemplo a diabetes e hipertensão gestacional. (6) Além disso, a nutrição também influencia o desenvolvimento da criança, (6) especialmente durante os primeiros 1000 dias de vida (desde a concepção até aos 2 anos de idade), que são considerados fundamentais na prevenção de doenças na idade adulta. (7)

Durante o período pré-natal, as necessidades nutricionais aumentam (1) e, embora se recomende uma dieta globalmente saudável, alguns nutrientes merecem atenção especial, (4) uma vez que as deficiências em macro e micronutrientes essenciais podem ter um impacto considerável no desfecho da gravidez e na saúde da descendência. (1)

A Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) é uma das perturbações psiquiátricas mais comuns na infância, (8) que se caracteriza por um padrão persistente de sintomas de desatenção, hiperatividade e/ou impulsividade, podendo ter um impacto considerável no desenvolvimento e funcionamento psicossocial das crianças. (8–10) Embora os fatores genéticos tenham um papel importante na sua génese, vários fatores ambientais também têm vindo a mostrar uma contribuição para o aumento do risco desta patologia, entre os quais se encontram as deficiências nutricionais. (8,9)

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão atualizada da literatura, abordando, numa primeira fase, a evidência existente sobre o impacto de alguns dos mais importantes nutrientes durante a gravidez nos desfechos materno-infantis, bem como as recomendações atuais para a sua ingestão. Posteriormente, serão revistas as associações mais estudadas atualmente entre fatores nutricionais e a PHDA.

2. Materiais e Métodos

Para a elaboração do presente trabalho de revisão foram consultados estudos caso-controlo, estudos de coorte, ensaios clínicos randomizados, meta-análises e artigos de revisão narrativa e sistemática obtidos com recurso às plataformas PubMed, Web of Science e ScienceDirect, usando os termos: *Attention Deficit Disorder with Hyperactivity* [MeSH], *Prenatal Nutritional Physiological Phenomena* [MeSH], *attention deficit hyperactivity disorder*, *pregnancy*, *maternal*, *pregnancy* e *nutrition*. A pesquisa foi realizada com restrição de idioma à língua inglesa, portuguesa e espanhola e limitada às datas entre 1 de janeiro de 2010 e 28 de fevereiro de 2021.

Adicionalmente às fontes supracitadas, foram também consultados o Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco (2015) e o documento “Alimentação e Nutrição na Gravidez” (2015) da Direção Geral de Saúde (DGS), bem como as Normas de Orientação Clínica para a Anemia na Gravidez e no Puerpério de 2019 da Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal (SPOMMF) e as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) para os Cuidados Pré-natais de 2016.

No total foram selecionadas e utilizadas 29 referências, de acordo com a sua relevância e atualidade. Após análise crítica e cuidadosa das mesmas, foi realizada a presente revisão da literatura.

3. Importância da nutrição na gravidez

A gravidez é um período de rápidas e profundas alterações fisiológicas, desde o momento da concepção até ao parto. (1) Nesta, a velocidade de crescimento fetal, particularmente a do cérebro, é incomparável à de qualquer outro estadio da vida. Os tecidos desenvolvem-se numa ordem específica, fazendo com que diferentes órgãos respondam a estímulos ambientais em diferentes alturas. (2) Segundo a hipótese das Origens do Desenvolvimento da Saúde e Doença, durante períodos críticos do desenvolvimento a exposição a fatores ambientais pode ter efeitos a longo prazo na saúde da descendência. (3)

A dieta e o estilo de vida são importantes determinantes de saúde, tanto para a mãe como para os seus descendentes. (7) A dieta materna previamente à gravidez é essencial para otimizar o estado nutricional, (5) que tem um papel crucial em manter uma gestação saudável. (4,5) De facto, um estado nutricional ótimo é fundamental para o crescimento e

desenvolvimento fetal e manutenção da saúde materna durante a gestação, podendo ter consequências a longo prazo na saúde da mãe e da descendência. (4) A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) destaca que a saúde nutricional e o estilo de vida da mulher podem influenciar o surgimento de algumas situações clinicamente relevantes durante a gravidez, incluindo a diabetes e hipertensão gestacional, parto pré-termo e restrição do crescimento fetal (RCF). (6)

Na criança, os primeiros 1000 dias de vida (desde a concepção até aos 2 anos de idade) são considerados fundamentais na prevenção de doenças na idade adulta, (7) tendo vindo a aumentar a evidência de que a nutrição durante este período pode ter impacto na saúde a longo prazo. (1,4) Isto porque no ambiente *in utero* e durante o início da vida os fatores nutricionais têm impacto não só no desenvolvimento físico da criança, mas também no desenvolvimento das capacidades cognitivas e sócio-comportamentais, no risco de algumas anomalias congénitas e nas adaptações metabólicas, que afetam o risco a longo prazo de obesidade e outras doenças. (6)

Além disso, já se aponta igualmente para potenciais efeitos intergeracionais, (1) no qual adultos afetados positiva ou negativamente por estes fatores durante este período passam estes efeitos para a geração seguinte, através de fatores maternos e paternos que vão influenciar o ambiente intrauterino e a fase inicial da vida. (6) (Fig. 1)

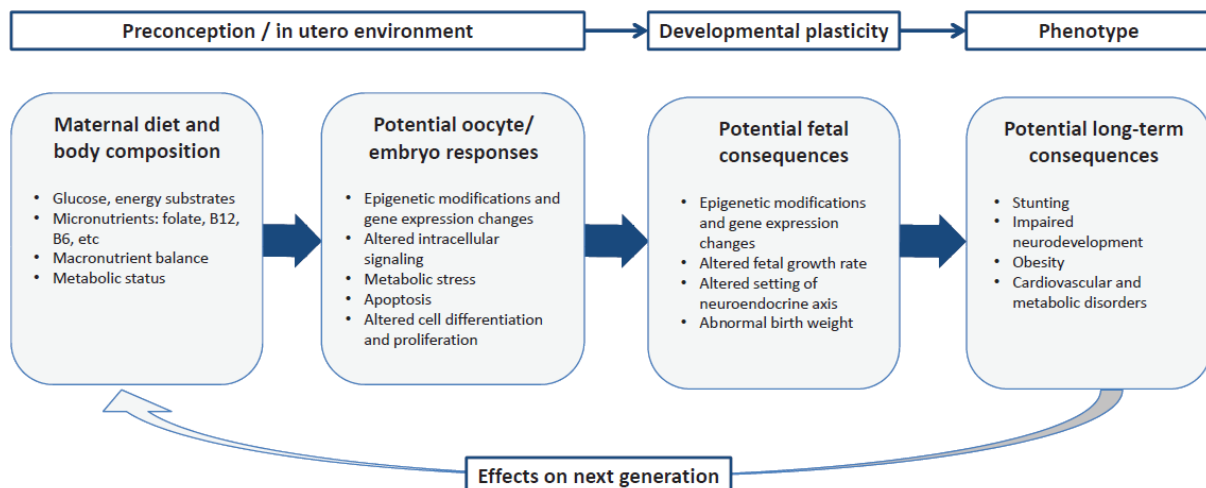


Figura 1: Efeitos do ambiente durante a pré-concepção e *in utero* no fenótipo e saúde futura da descendência. **Com permissão de:** Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: “Think Nutrition First” #. Int J Gynecol Obstet. 2015 Oct 1;131:S213–53.

A nutrição corresponde à ingestão de alimentos necessária para um crescimento, função e saúde ótimos. Para haver uma boa nutrição, é necessária uma dieta equilibrada que forneça todos os nutrientes essenciais em quantidades e proporções ótimas. Contrariamente, uma nutrição pobre caracteriza-se por deficiências nutricionais, seja por um desequilíbrio ou ingestão alimentar deficiente, ou na qual alguns dos nutrientes estão em excesso. (6)

A desnutrição engloba não só a subnutrição, mas também a sobrenutrição, que inclui o excesso de peso e a obesidade. Isto porque um estado de sobrenutrição pode consistir numa ingestão exagerada de calorias e consequente excesso de peso, mas ter, ainda assim, défices de micronutrientes devido ao consumo de alimentos com baixa qualidade nutricional. (2)

Globalmente, durante a gravidez as necessidades nutricionais aumentam, para manter o metabolismo materno e apoiar o desenvolvimento e crescimento fetais. (1) Para além das recomendações para uma dieta globalmente saudável, alguns nutrientes merecem particular atenção durante esta fase, (4) já que a ingestão alimentar pobre ou com défices em macro e micronutrientes essenciais pode ter um impacto considerável no desfecho da gravidez e saúde do recém-nascido (RN). (1) A gravidez é frequentemente considerada uma fase de aprendizagem, em que as mulheres se sentem motivadas a mudar positivamente os comportamentos relacionados com a sua saúde e bem-estar, (4) pelo que é fundamental transmitir a importância destas mudanças na saúde da sua descendência. (6)

4. Nutrientes essenciais na gravidez

4.1. Necessidades Energéticas

A ingestão energética é o principal determinante do ganho ponderal na gravidez. (1) Durante a gestação, a dieta materna deve fornecer um aporte energético adequado às necessidades basais da mãe e que assegure o crescimento do feto, (1,11) pois a energia participa em diferentes processos de síntese e crescimento tecidual durante a gravidez. (1) Entre estes processos destacam-se a formação da placenta e líquido amniótico, crescimento do feto e aumento do volume do útero, tecido mamário e tecido adiposo, o que explica o aumento ponderal. (12)

No primeiro trimestre de gravidez as necessidades energéticas habitualmente são semelhantes às basais, (1) uma vez que o gasto energético total não se altera de forma

significativa e o aumento ponderal é mínimo nesta fase. (12) Entre as 10 e 30 semanas de gestação estas aumentam, coincidindo com a altura em que o crescimento tecidual é maior, (1) pelo que no segundo e terceiro trimestres recomenda-se um consumo de energia adicional. (12)

As necessidades energéticas da mulher variam durante a gravidez, dependendo do seu Índice de Massa Corporal (IMC) pré-gestacional, nível de atividade física e metabolismo basal, fazendo com que as recomendações para a ingestão energética devam ser adaptadas a cada caso. (1)

As recomendações da *National Academy of Medicine* (NAM) para o aumento de peso na gravidez variam consoante o IMC pré-gestacional, (4,13) como ilustra a Tabela 1.

Tabela 1. Recomendações da NAM para o ganho de peso durante a gravidez, 2009

Índice de Massa Corporal	Ganho de Peso Total	Ganho de Peso Total (gémeos)
Baixo peso (< 18,5 kg/m ²)	12,5 – 18 kg	–
Peso normal (18,5 – 24,9 kg/m ²)	11,5 – 16 kg	17 – 25 kg
Excesso de peso (25 – 29,9 kg/m ²)	7 – 11,5 kg	14 – 23 kg
Obesidade (≥ 30 kg/m ²)	5 – 9 kg	11 – 19 kg

Adaptado de: de Seymour J V., Beck KL, Conlon CA. Nutrition in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2019 Aug 1;29(8):219–24.

Relativamente às recomendações energéticas na gravidez, a DGS recomenda um consumo extra de 340 kcal e 450 kcal para o segundo e terceiro trimestres respetivamente, em adição às 2000 kcal recomendadas diariamente. (12) A Autoridade Europeia da Saúde dos Alimentos (EFSA) aponta para a necessidade adicional de 70 kcal/dia no primeiro trimestre, 260 kcal/dia no segundo e 500 kcal/dia no terceiro. (7,11)

A ingestão adequada de energia é essencial para prevenir maus desfechos da gravidez associados a ganho ponderal insuficiente ou excessivo. (1) O aumento ponderal excessivo mostrou estar associado a maior risco de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, elevado peso ao nascimento, parto por cesariana e manutenção do ganho ponderal pós-parto.

Contrariamente, o ganho ponderal insuficiente pode levar a baixo peso ao nascimento e risco aumentado para parto pré-termo, (4) atraso do crescimento intrauterino e mortalidade perinatal. (12)

Existem poucos ensaios clínicos sobre os efeitos da restrição energética durante a gestação. Uma meta-análise (1) de três ensaios clínicos ($n = 384$) mostrou que em mulheres obesas ou com ganho de peso exagerado durante a gravidez, a restrição energética nesse período diminuiu o aumento ponderal, mas não teve impacto na hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia. Contudo, dois dos ensaios clínicos reportaram igualmente uma redução do peso ao nascimento, apontando para potenciais efeitos adversos da restrição energética sobre o mesmo. Assim, embora a prevenção da obesidade materna seja fundamental para diminuir o risco de complicações obstétricas ou macrosomia ao nascimento, devem ser ponderados os benefícios e riscos da restrição energética, nomeadamente a RCF. Dada a falta de evidência suficiente, atualmente esta não está recomendada durante a gravidez. (1)

4.2. Macronutrientes

4.2.1. Hidratos de Carbono

Os hidratos de carbono (HC) da dieta são uma importante fonte de energia para o organismo, sendo necessários para o correto funcionamento dos músculos e dos diferentes órgãos, (6) nomeadamente o cérebro e sistema nervoso. (11) As diferentes fontes de HC têm taxas de digestão distintas, (1) fazendo com que o seu impacto nos níveis de insulina e glicose no sangue variem consoante o tipo e qualidade de hidratos de carbono ingeridos. (1,6,11)

O índice glicémico (IG) é um parâmetro que quantifica a resposta glicémica pós-prandial induzida pelos HC dos diversos alimentos. (1,6,11) Quanto maior for o grau de processamento e refinamento, maior é o IG de determinado hidrato de carbono. (6) O consumo de alimentos com alto IG, como é o caso do arroz e pão branco, está associado a aumento acentuado dos níveis da glicose no sangue seguido de um rápido declínio. Por outro lado, alimentos com baixo IG, incluindo a fruta e os laticínios, contêm HC de absorção lenta que levam a resposta glicémica mais baixa. (1,11)

A dieta com baixo IG tem como objetivo a ingestão de HC que mantenham os níveis glicémicos dentro dos valores normais, o que é especialmente importante durante a gravidez, (11) já que a glicose é uma das principais fontes de energia para o crescimento fetal. (11,12)

Esta dieta está associada a menor ganho ponderal na gravidez e melhor tolerância à glicose. (6,11) Além disso, atenua o aumento da resistência à insulina associado à gravidez (6) e, em mulheres com diabetes gestacional, parece diminuir a quantidade de insulina necessária para manter um controle glicêmico ótimo. (1,6) Pode ainda provocar alterações no perfil epigenético da descendência, (11) tendo sido notados efeitos benéficos na adiposidade infantil. (6)

Ainda assim, num grande estudo epidemiológico com mulheres grávidas e saudáveis, a dieta com baixo IG demonstrou estar associada a baixo peso ao nascimento e a risco duas vezes superior de o RN ser leve para a idade gestacional (LIG). (1)

Dentro dos HC incluem-se as fibras, que correspondem a hidratos de carbono de origem vegetal que não são digeridos pelas enzimas gastrointestinais humanas. (1,11) Estas podem ser encontradas em alimentos como cereais integrais, leguminosas, vegetais e frutas (6,11) e têm vários benefícios, nomeadamente na resposta pós-prandial da insulina. Na gravidez, parecem ter o potencial para reduzir o risco de diabetes gestacional e pré-eclâmpsia. (6) Um estudo observacional de 1538 mulheres nos EUA demonstrou que a maior ingestão total de fibras nos três meses antes da concepção e durante o início da gravidez conseguiu atenuar a dislipidemia associada à gravidez e, conseqüentemente, diminuiu o risco de pré-eclâmpsia. (1)

Apesar da evidência atual ser limitada, uma dieta com baixo IG e/ou rica em fibras parece ser benéfica durante a pré-concepção e início da gravidez em mulheres com risco de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional ou de ter um RN grande para a idade gestacional (GIG). No entanto, a sua prescrição deve ser cautelosa em mulheres em risco de ter um bebé LIG. (1)

Atualmente, a FIGO recomenda a ingestão total de cerca de 175 g/dia de hidratos de carbono nas grávidas, comparativamente com os 130 g/dia recomendados nas mulheres não grávidas, e de 28 g/dia de fibras. (6)

4.2.2. Proteínas

As proteínas são uma componente fundamental das hormonas, enzimas, membranas celulares e proteínas de transporte, permitindo o transporte de diversos metabolitos na circulação. (11) As suas principais fontes são os alimentos de origem vegetal, como legumes,

grãos e frutos secos, que representam cerca de 57% da ingestão diária, seguidos de alimentos de origem animal, como carne, laticínios e outras fontes alternativas em pequenas quantidades. (1)

A qualidade das proteínas é determinada mediante o seu grau de digestibilidade e capacidade para suprir as necessidades de aminoácidos essenciais e nitrogénio, indispensáveis ao crescimento, reparação e manutenção celulares. (1) As proteínas de origem animal são consideradas “proteínas completas” ou de alta qualidade, uma vez que fornecem todos os nove aminoácidos essenciais. Por outro lado, as proteínas de origem vegetal são “incompletas” ou de menor qualidade, pois têm défices em um ou mais aminoácidos essenciais. (1,11)

Apesar de os alimentos de origem vegetal terem menor qualidade em termos de conteúdo proteico, estes são fundamentais na dieta de mulheres grávidas em todo o mundo. (11) A DGS aconselha mesmo a ingestão diária de fontes proteicas a partir de laticínios, leguminosas e cereais, e a ingestão moderada de fontes como a carne, pescado e ovos. (12)

Durante a gravidez, mais concretamente no segundo e terceiro trimestres, as necessidades proteicas aumentam, não só para manter a homeostase materna, mas também porque as proteínas contribuem para o crescimento dos tecidos maternos, formação da placenta e crescimento e desenvolvimento do feto. (1,6,12)

Em geral, recomenda-se uma ingestão proteica adicional de 10 a 25 g/dia, para além das 60 g recomendadas diariamente, embora as necessidades proteicas não aumentem significativamente no primeiro trimestre. (6) A OMS recomenda um consumo adicional de 1 g, 9 g e 31 g por dia no primeiro, segundo e terceiro trimestres, respetivamente. (6,11)

Os estudos relativos à suplementação proteica têm sido díspares. (6) Alguns estudos observacionais sugerem que a ingestão proteica aumenta o peso ao nascimento, independentemente da ingestão energética, estilo de vida, IMC e idade materna. Analogamente, numa revisão da Cochrane de 12 ensaios clínicos randomizados (n = 6705), uma suplementação equilibrada de proteína/energia (proteína corresponde a menos de 25% da energia total) mostrou estar associada a maior peso ao nascimento e diminuição do risco de morte fetal intrauterina ou recém-nascido LIG, não tendo efeito no ganho ponderal durante a gravidez. (1) Especificamente em mulheres subnutridas, este tipo de suplementação pode melhorar os desfechos materno-infantis, diminuindo, por exemplo, o risco de parto pré-termo, expulsão de nado-morto e RCF. (6)

Contudo, uma suplementação com alto teor em proteínas mostrou aumentar significativamente o risco de a grávida vir a ter um recém-nascido LIG, não tendo efeitos no ganho ponderal na gravidez e noutros desfechos neonatais. Um estudo observacional recente sugeriu uma relação inversa com uma curva em forma de U entre a ingestão proteica e o crescimento fetal, (1) o que significa que tanto dietas com um teor muito baixo como aquelas excessivamente ricas em proteínas parecem estar associadas a RCF. (6)

Concluindo, uma ingestão de proteínas que perfaça 10% - 25% da energia total parece ser segura. Por outro lado, os riscos associados a ingestão com alto teor proteico ou ao uso de suplementos não podem ser determinados com segurança, devido ao pequeno número de ensaios clínicos existentes. Enquanto não houver mais evidência, a ingestão proteica durante a gravidez deve ser moderada, perfazendo até 25% da energia total. (1) Em populações com alta prevalência de grávidas subnutridas, a OMS recomenda a suplementação proteica, com o intuito de diminuir o risco de recém-nascidos LIG e expulsão de nado-morto. (13)

4.2.3. Ácidos Gordos

A gordura de origem alimentar é uma fonte importante de energia na dieta, fornece ácidos gordos essenciais que não são sintetizados no organismo, integra a estrutura das membranas celulares e facilita a absorção de vitaminas lipossolúveis, ou seja, das vitaminas A, D, E e K. (11,12) Pode dividir-se em ácidos gordos saturados, monoinsaturados, polinsaturados (ácidos gordos ómega-3 e ómega-6) e trans. (11)

Nas mulheres em idade reprodutiva, a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO), a NAM e a EFSA defendem que as gorduras devem perfazer um mínimo de 20% e um máximo de 30% - 35% da energia total consumida diariamente. (11) A FIGO defende um intervalo entre 15% a 30%, recomendando a limitação do consumo de gorduras trans e ácidos gordos saturados (presentes na gordura animal e *fast food*) e preferência pela ingestão de fontes ricas em ácidos gordos polinsaturados (PUFA) de cadeia longa. (6,11) Isto porque os ácidos gordos saturados estão associados aos níveis de colesterol total e LDL, bem como ao aumento do risco para doença coronária. Por sua vez, na gravidez, as concentrações lipídicas da mãe mostraram ter efeitos *in utero* na futura composição corporal da criança, sendo que os níveis de triglicérides durante a fase tardia da gravidez influenciam o peso ao nascimento. (11)

Assim sendo, durante a gravidez o pressuposto mantém-se, ou seja, a qualidade das gorduras é mais importante do que a sua quantidade, sobretudo para o desenvolvimento fetal e crescimento da criança. Desta forma, é essencial aumentar a proporção relativa de PUFAs na dieta e não a ingestão total de gorduras. (7)

Dentro dos ácidos gordos polinsaturados existem dois essenciais, que são o ácido linoleico (LA) e o ácido alfa-linolénico (ALA). O LA (ómega-6 ou n-6) e o ALA (ómega-3 ou n-3) são convertidos no organismo em PUFAs de cadeia longa (LCPUFA), que são fisiologicamente mais ativos: o LA é convertido em ácido araquidónico (AA) e o ALA é convertido em ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA). (1,6) Estes ácidos gordos são fundamentais na síntese tecidular e elementos-chave nas membranas celulares. (1)

O EPA é também necessário nalgumas vias de sinalização (11) e pode reduzir a síntese de tromboxano A₂ por parte do ácido araquidónico, podendo levar, por sua vez, a diminuição do risco de pré-eclâmpsia e, conseqüentemente, adiar a extração fetal. (1) O DHA é o principal ácido gordo polinsaturado presente no cérebro humano e bastonetes da retina (7) sendo, por isso, fundamental no desenvolvimento destas estruturas durante a gravidez. (1,7) Além disso, tem sido demonstrado que a ingestão adequada de PUFAs ómega-3 é também importante na saúde materna, diminuindo o risco de parto pré-termo e depressão pós-parto, bem como na composição do leite materno e saúde global da criança. (7)

A conversão de LA em ácido araquidónico é bastante eficiente, não acontecendo o mesmo na conversão de ALA em ácido eicosapentaenóico e docosahexaenóico. (6,9) Embora o organismo humano possua a via enzimática necessária à síntese de DHA a partir do seu precursor (ácido alfa-linolénico), existe evidência clara de que a conversão de ALA em ácidos gordos de cadeia mais longa é insuficiente, em termos quantitativos, para assegurar os níveis tecidulares apropriados destes ácidos gordos. Com efeito, tem vindo a ser demonstrado que a eficiência de conversão de ALA em ácido eicosapentaenóico, embora altamente variável, nunca ultrapassa os 10%. (7) A conversão em DHA é ainda mais baixa (menos de 0,1%), especialmente no feto, tornando-o altamente dependente da transferência de DHA materno através da placenta. (9)

Assim, o EPA e o DHA passaram também a ser considerados essenciais de forma independente do ALA. (7) Por outras palavras, devido à baixa taxa de conversão no organismo humano, considera-se benéfica a ingestão de EPA e DHA diretamente dos alimentos, (6) particularmente de peixes gordos que habitem em águas frias, como é o caso do salmão e da

cavala, onde estes ácidos gordos estão presentes em altas concentrações, com um rácio EPA/DHA variável. (6,7,12)

O ácido linoleico pode ser encontrado em vários óleos vegetais, nomeadamente de milho e soja, (6,11) e o ácido araquidónico está presente em alimentos como a carne de aves, peixe e ovos. (6) Em relação aos PUFAs ómega-3, para além dos peixes gordos serem uma fonte de DHA e EPA, o ácido alfa-linolénico pode ser obtido através do consumo de sementes de linhaça e frutos secos. (11)

Ao longo da gravidez, as concentrações maternas de ácidos gordos essenciais diminuem em cerca de 40%. Como tal, a ingestão de ácidos gordos nesta fase, especialmente do DHA e EPA, é importante para suprir as necessidades da mãe e do feto. (1) Seguindo as recomendações da NAM, a DGS aconselha a ingestão de 13 g/dia de LA e ALA. (12) A FAO recomenda a ingestão de 300 mg/dia de DHA + EPA, dos quais 200 mg/dia de DHA. A EFSA considera o consumo de 250 mg/dia de DHA + EPA como adequado, dos quais 100 a 200 mg/dia deverão corresponder à ingestão de DHA. (11)

Os benefícios da suplementação com PUFAs ómega-3 durante gravidez têm sido alvo de especial interesse nos últimos anos, embora a evidência não seja consistente. Uma meta-análise de 6 ensaios clínicos realizada em 2006 observou que os suplementos de óleo marinho e outros precursores das prostaglandinas não preveniram o surgimento de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e eclâmpsia, tendo efeitos inconsistentes no peso ao nascimento e na duração da gravidez. No entanto, uma atualização deste estudo (70 ensaios clínicos) mencionou que a suplementação com PUFAs ómega-3 durante a gestação reduziu a prevalência de parto pré-termo (< 37 semanas) e parto pré-termo precoce (< 34 semanas) mas, por oposição, contribuiu para uma gravidez mais prolongada, acima das 42 semanas de gestação. Outras meta-análises indicam que estes suplementos não têm efeitos na recorrência de parto pré-termo ou da RCF. Existem ainda alguns estudos que apontam para uma associação com a redução na prevalência de morte perinatal, necessidade de internamento na unidade de cuidados intensivos neonatais e baixo peso ao nascimento, embora tenha sido observado um aumento de recém-nascidos GIG. (1)

Aquilo que se conclui é que a suplementação, embora possa ter benefícios nos desfechos neonatais e prevenção de parto pré-termo, especialmente em gravidezes de alto risco, também está associada a maior incidência de recém-nascidos GIG e parto pós-termo. Assim, é importante avaliar os resultados dos estudos que estão atualmente em curso antes de estes suplementos poderem ser recomendados durante a gravidez. (1)

4.3. Micronutrientes

4.3.1. Ferro

O ferro é um nutriente essencial que faz parte da composição da hemoglobina, presente nos glóbulos vermelhos, tendo um papel importante no transporte de oxigénio para os tecidos. Além disso, facilita o armazenamento e utilização de oxigénio nos músculos enquanto componente da mioglobina, é necessário para a correta função de diversas enzimas no organismo, tem um papel no sistema imunitário, síntese de constituintes do tecido conjuntivo e regulação genética (nomeadamente na síntese de DNA) e é ainda cofator na produção de neurotransmissores. (1,4,6,7,11)

Existem dois tipos de ferro na dieta: o heme e o não-heme. O ferro heme pode ser encontrado no peixe e nas carnes vermelhas e de aves. Por outro lado, o ferro não-heme está presente nos frutos secos, sementes, vegetais de folha verde-escura, leguminosas, fruta e ovos. (1,4,6,7,11) Na maioria das dietas é obtida maior proporção de ferro não-heme em comparação com o ferro heme. (1,6) Contudo, o ferro heme tem maior biodisponibilidade e é absorvido de forma mais eficaz, (1,6,11) fazendo com que este seja a principal fonte de ferro na dieta dos mamíferos. (1)

O organismo humano é capaz de absorver 2% a 13% do ferro não-heme (7) e aproximadamente 20% - 30% do ferro heme. (4) Alguns polifenóis, como aqueles encontrados no chá e no café, bem como o ácido fítico (presente nas leguminosas, cereais integrais e frutos secos) podem inibir a absorção do ferro não-heme. Pelo contrário, a vitamina C (encontrada nas frutas cítricas e nos frutos vermelhos) e o consumo de carne e peixe favorecem a absorção deste tipo de ferro. (4,7,11) O cálcio mostrou inibir a absorção e biodisponibilidade tanto do ferro heme como não-heme. (11)

Na gravidez, as necessidades de ferro aumentam, uma vez que este é necessário para expandir a massa eritrocitária materna a partir do final do primeiro trimestre e para compensar as perdas deste nutriente, nomeadamente na hemorragia durante o parto. (1,11) Além disso, este é essencial na regulação do metabolismo energético neuronal e desenvolvimento do sistema nervoso fetal. (5,12) A DGS considera ideal a ingestão diária de 27 mg de ferro durante a gravidez, (12) enquanto a NAM recomenda a ingestão de 22 mg/dia e as recomendações da OMS/FAO variam consoante a idade. (11)

Embora as reservas de ferro sejam estritamente reguladas devido às suas diversas

funções no organismo, (1) a deficiência de ferro continua a ser o distúrbio nutricional mais comum no mundo. (1,6) Esta pode ocorrer devido a uma ingestão desadequada, má absorção do ferro e/ou perdas de ferro. (1,6) Na gravidez, a prevalência da deficiência de ferro e da anemia ferropénica é muito alta, (6) com mais de 38% das mulheres grávidas em todo o mundo a apresentar anemia. (1,6,11)

A deficiência de ferro durante a gravidez está associada a aumento do risco de parto pré-termo, mortalidade perinatal, hemorragia pós-parto com conseqüente risco aumentado de morte materna, baixo peso ao nascimento e recém-nascido LIG. (1,4,6,7,11,12) Mais ainda, este déficit pode afetar o crescimento e desenvolvimento fetal, (7) levando a perturbações na formação e organização neuronal, (12) com conseqüentes efeitos negativos no comportamento e função cognitiva da criança, (1,4) nomeadamente na aprendizagem e memória por alterações estruturais e funcionais do hipocampo. (5)

A suplementação de ferro na gravidez tem sido recomendada frequentemente, com o objetivo de melhorar os desfechos da gravidez e do parto. (7) Contudo, a evidência de ensaios clínicos tem sido inconclusiva, sabendo-se que pode prevenir a deficiência de ferro e anemia na grávida, mas sem benefícios claros noutras complicações maternas e neonatais. (1) A OMS recomenda a suplementação diária de 30 a 60 mg de ferro elementar e, nas populações de maior risco, de 60 mg/dia. Perante diagnóstico de anemia, a dose diária de ferro deve aumentar para 120 mg/dia até normalização da Hb, após o qual deve retornar para a dose normal para prevenir a recorrência. (13)

Em Portugal, a SPOMMF recomenda como tratamento de primeira linha da anemia ferropénica a suplementação oral de 150 a 200 mg de ferro elementar, 1 a 3 vezes por dia, até 3 meses após a normalização da Hb. Em situações mais graves, ausência de resposta ou contraindicações ao ferro elementar, as recomendações diferem, conforme ilustra a Figura 2. Em grávidas sem anemia, mas com ferritina < 30 ng/ml, recomenda a suplementação de pelo menos 60 mg/dia, podendo-se ponderar a administração intermitente para diminuir os efeitos secundários e aumentar a absorção e adesão. (14)

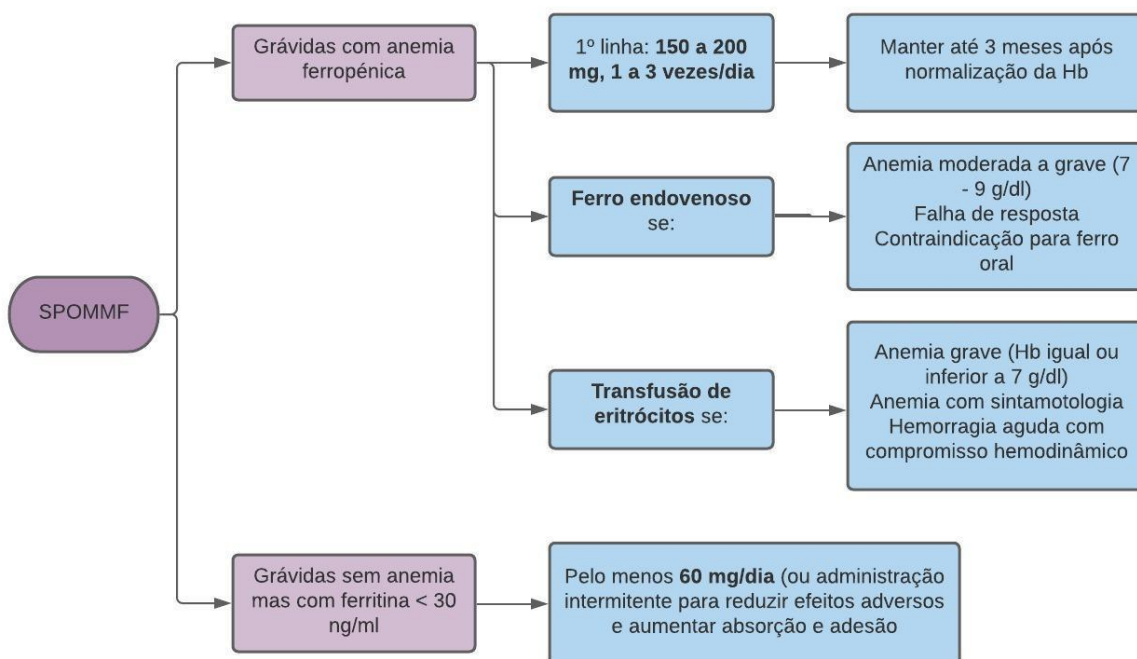


Figura 2: Algoritmo de decisão da SPOMMF para suplementação de ferro elementar ou transfusão de eritrócitos. **Adaptado de:** Areia AL, Nogueira-Silva C, Serrano F, Mairós J, Guimarães M, Clode N. Normas de Orientação Clínica da SPOMMF: Anemia na Gravidez e no Puerpério [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 4]. Available from: <https://www.spommf.pt/normas-de-orientacao-clinica-da-spommf-anemia-na-gravidez-e-no-puerperio/>

4.3.2. Iodo

O iodo é um nutriente essencial e um dos principais componentes das hormonas da tiroide (tiroxina [T4] e triiodotironina [T3]), sendo fundamental na síntese e função das mesmas, incluindo a regulação do crescimento, desenvolvimento e metabolismo, (1,4,7,11) nomeadamente o metabolismo da glicose, proteínas, lípidos, cálcio e fósforo, bem como a termogénese. (7)

Na dieta, o iodo pode ser obtido não só a partir dos laticínios, frutas, ovos e sal iodado, mas também do peixe, marisco e algas marinhas, (1,4,6,7,11,12) uma vez que a água do mar é uma importante fonte deste mineral. (11) O conteúdo em iodo dos diversos alimentos varia largamente consoante o teor de iodo no solo ou nos alimentos ingeridos pelos animais. (6)

Na gravidez, as necessidades de iodo aumentam. (1) Durante a primeira metade da gravidez, a glândula tiroideia do feto está inativa, pelo que este está totalmente dependente

da tiroxina de origem materna, (10,15,16) tornando o cérebro fetal particularmente suscetível ao déficit de iodo durante este período. (16) Entre as 18 e 20 semanas de gestação a tiroide do feto começa a funcionar, (15) fazendo com que o iodo passe também a ser necessário para a síntese das hormonas tiroideias do feto (1,7) e atravesse a placenta para permitir o processo. (1) As hormonas tiroideias da mãe e do feto regulam processos fundamentais no desenvolvimento e crescimento do cérebro e sistema nervoso fetal, (1,5) nomeadamente o crescimento de células nervosas, formação de sinapses e mielinização, (1) tornando o iodo essencial para o desenvolvimento neurológico fetal. (6,11)

Dado que a maior parte da proliferação neocortical do feto ocorre no início da gravidez, mulheres que apresentem baixas reservas de iodo no início da gravidez têm maior risco de atraso do neurodesenvolvimento na descendência, pelo que é igualmente importante assegurar uma nutrição adequada de iodo na pré-conceção. (6) Durante a gestação, os défices de iodo podem aumentar o risco de aborto espontâneo, bócio materno e fetal, anomalias congénitas e morte perinatal e infantil. (1,7,11) Além disso, podem comprometer o desenvolvimento cognitivo fetal e saúde mental futura da criança, levar a defeitos psicomotores e causar atrasos neurológicos e físicos mais graves e irreversíveis, nomeadamente o cretinismo ou hipotireoidismo congénito. (1,4,5,11,12)

A deficiência de iodo continua a ser a causa mais frequente de danos cerebrais potencialmente evitáveis em todo o mundo. (1,7,17) Este déficit é comum nas grávidas, sendo definida pela OMS como uma concentração urinária média de iodo inferior a 150 µg/L. (10) Cerca de 1,8 biliões de pessoas em todo o mundo apresentam défices de iodo, com a Europa a apresentar a proporção mais alta de casos (cerca de 44%) (1) Com efeito, a ingestão média diária de iodo na população europeia é inferior àquela recomendada pela OMS. (7)

A evidência sobre os benefícios e prejuízos da suplementação com iodo antes, durante e após a gravidez é escassa. (1) Uma revisão sistemática relativamente recente concluiu que os dados existentes eram insuficientes para determinar os efeitos da suplementação durante a gravidez nos desfechos materno-infantis. (1,11) Apesar da falta de evidência de alta qualidade que suporte a suplementação de iodo durante a gravidez, sabe-se que as reservas maternas de iodo são importantes para o desenvolvimento do feto. (1)

Assim, a EFSA considera adequada a ingestão de 200 µg/dia (em comparação com os 150 µg/ dia recomendados no adulto) (7,11) e a OMS/UNICEF recomenda o aporte de 250 µg/dia de iodo. (1,7,11) Em regiões com deficiência de iodo, a OMS/UNICEF/ICCIDD recomenda suplementação com 250 µg/dia de iodo ou suplementação única de 400 mg/ano

de óleo iodado nas grávidas. (6,11) A DGS recomenda a suplementação de iodo na dose de 150 a 200 µg/dia na pré-concepção, gravidez e enquanto durar o aleitamento materno, (12) o que é apoiado por outros estudos. (1,6,7)

4.3.3. Cálcio

O cálcio é o mineral mais abundante no corpo humano, sendo que 99% se localiza no esqueleto e nos dentes. Sendo essencial à mineralização óssea, o cálcio torna-se fundamental no crescimento e integridade do esqueleto, nomeadamente para atingir o pico de massa óssea nas primeiras décadas de vida, para a manutenção da massa óssea na idade adulta e para atrasar a redução fisiológica da densidade mineral óssea relacionada com a idade. (1,4,6,7,11,12) Além disso, é um elemento-chave na manutenção das membranas celulares e está envolvido em diversos processos biológicos, incluindo a contração muscular, função vascular, homeostasia hormonal e enzimática, processos metabólicos, secreção glandular, transdução de sinal e ainda função das células nervosas e secreção de neurotransmissores. (1,6,11)

As melhores fontes de cálcio são o leite e seus derivados, que têm maior biodisponibilidade deste mineral, podendo também ser encontrado nos frutos secos, vegetais de folha verde-escura e sardinhas. (1,4,6,7,11,12)

O cálcio é fundamental para o desenvolvimento fetal. (7) Durante a gravidez ocorrem adaptações fisiológicas maternas de forma a atender às exigências de cálcio do feto, (11) aumentando as necessidades maternas deste nutriente. (1,7) Estas aumentam em cerca de 50 a 60 mg/dia no segundo trimestre e atingem um pico de 300 a 350 mg/dia no terceiro. (7,11) As adaptações fisiológicas incluem o aumento da absorção intestinal de cálcio, estimulada por hormonas como a vitamina D, bem como maior retenção de cálcio a nível renal e mobilização do mesmo a partir do esqueleto materno, permitindo uma captação e utilização do cálcio mais eficientes. (1,7,11)

A ingestão adequada de cálcio na gravidez está associada a maior peso ao nascimento, redução do risco de parto pré-termo e melhor controlo da tensão arterial, (7) podendo proteger contra distúrbios hipertensivos durante este período, nomeadamente pré-eclâmpsia. (4,11) Pelo contrário, a baixa ingestão de cálcio pode contribuir, a nível materno, para osteopenia, parestesias, tremores e câibras musculares, bem como para baixo peso ao nascimento, atraso do crescimento e mineralização deficitária no feto, embora a evidência

para o último ponto tenha sido inconclusiva. (1)

Em Portugal, a DGS aconselha uma dose diária de 1000 mg/dia de cálcio na grávida. (12) Um relatório da OMS de 2013, que combinou a informação de duas revisões da Cochrane, mostrou que a suplementação de cálcio reduziu o risco de pré-eclâmpsia em todas as mulheres em mais de 50%, independentemente do perfil de risco para hipertensão arterial ou ingestão basal de cálcio. A atualização de uma das revisões mostrou que a suplementação < 1 g/dia estava associada a reduções na hipertensão arterial e internamentos na unidade de cuidados intensivos neonatais. Por outro lado, uma dose > 1g/dia, embora reduzisse de forma modesta a ocorrência de parto pré-termo, estava associada a maior risco de síndrome de HELLP. (1)

Atualmente, a OMS recomenda a suplementação de 1,5 – 2,0 g/dia de cálcio elementar em mulheres com ingestões baixas de cálcio, particularmente nas que têm maior risco de desenvolver hipertensão gestacional, desde as 20 semanas até ao final da gravidez. (1,6,11,13) Como podem ocorrer interações negativas entre os suplementos de ferro e cálcio, estes não devem ser administrados concomitantemente. (13)

4.3.4. Vitamina D

A vitamina D é uma hormona lipossolúvel envolvida na regulação da homeostasia do cálcio e do fósforo, sendo essencial na manutenção da integridade óssea. Além disso, tem também um papel na angiogénese, metabolismo da glicose, função imunitária e regulação da transcrição e expressão de genes. (1,6,11)

A maioria da vitamina D é sintetizada endogenamente na pele após exposição à radiação UVB, que promove a conversão de precursores em colecalciferol (vitamina D3). Na dieta pode ser obtida sob a forma de colecalciferol e ergocalciferol (vitamina D2) a partir do peixe gordo, rico em vitamina D, mas também dos ovos e alimentos enriquecidos, como laticínios e cereais de pequeno-almoço. (1,4,6,7,11,12) É importante notar que em pessoas com pigmentação cutânea mais escura ou menor exposição solar, a síntese desta vitamina pode estar diminuída, estando dependentes da dieta para atingir níveis adequados da mesma. (4,11)

Para se tornar biologicamente ativa, a vitamina D é primeiro hidroxilada no fígado para formar 25-hidroxivitamina D, ou 25(OH)D, que é a principal forma circulante no sangue e o

parâmetro mais usado para avaliar os níveis de vitamina D no organismo. Posteriormente, ocorre uma nova hidroxilação no rim em 1,25-dihidroxitamina D ou 1,25(OH)₂D, que corresponde à forma ativa. (1,11)

Na gravidez, a vitamina D é fundamental para o funcionamento dos sistemas nervoso e imunitário, bem como para a saúde óssea do feto e manutenção da homeostasia do cálcio na mãe. (4,6) O feto depende completamente dos níveis maternos de vitamina D para o seu desenvolvimento, já que o calcitriol vai mediar a acumulação de cálcio no esqueleto fetal a partir das reservas maternas. (1,6)

A deficiência de vitamina D é muito comum durante a gravidez (7) e tem sido associada ao aumento do risco de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, parto pré-termo, baixo peso ao nascimento, recém-nascido LIG e ainda a infecções respiratórias e doenças alérgicas nos primeiros anos de vida. Além disso, pode afetar negativamente a formação óssea fetal e é um fator de risco para desenvolvimento de raquitismo na infância. (1,4,6,7)

A NAM e EFSA consideram que as necessidades de vitamina D nas grávidas são iguais às das mulheres não grávidas, recomendando uma dose de 10 – 15 µg/dia. (11) A DGS aponta para a ingestão diária de 5 µg de vitamina D com base nas recomendações da NAM de 1997, que estão desatualizadas. (12) Atualmente a evidência que apoia a suplementação de vitamina D com o objetivo de melhorar os desfechos da gravidez é limitada. (1) A OMS não recomenda o seu uso, exceto em grávidas com deficiência de vitamina D documentada, nas quais os suplementos podem ser dados numa dose de 5 µg/dia. (13)

4.3.5. Folato

O folato, também conhecido como vitamina B9, é um nutriente essencial que está envolvido no metabolismo dos aminoácidos, multiplicação celular e síntese de proteínas. Além disso, as formas metabolicamente ativas do folato atuam como coenzimas de transporte, facilitando a transferência de unidades de carbono de um composto para o outro durante os ciclos de metilação, tornando-se essencial na metilação de DNA e síntese de DNA, RNA e de neurotransmissores. (1,4–7,11) Desta forma, este nutriente é essencial para a saúde, nomeadamente para a manutenção da saúde cardiovascular e função cognitiva. A ingestão desadequada pode levar a anemia, leucopenia e trombocitopenia. (6,7)

Os folatos são encontrados sobretudo nos vegetais de folhas verdes, leguminosas e

frutas cítricas. Alguns pães contêm farinha enriquecida com ácido fólico (forma sintética do folato). (1,4,6,7,11,12) O folato da dieta é hidrolisado para formar ácido fólico, que depois é absorvido no intestino. Embora existam vários alimentos que contenham folato, o ácido fólico sintético parece ter uma biodisponibilidade maior. (11)

Devido ao seu papel em diversos processos metabólicos, o folato é especialmente importante durante os períodos embrionário e fetal, em que há aumento da divisão celular, síntese de DNA e crescimento tecidual, sendo, por isso, crítico para o normal desenvolvimento do feto. (1,4–7) A deficiência de folato no início da gravidez aumenta o risco de defeitos do tubo neural (DTN), que correspondem a anomalias congênitas graves do sistema nervoso central, causadas por uma falha no encerramento do tubo neural por volta das 3 – 4 semanas após a concepção. (4,11) Os DTN mais comuns são a espinha bífida e anencefalia. (4) Além disso, a deficiência deste nutriente leva à acumulação de homocisteína, que por sua vez pode aumentar o risco para pré-eclâmpsia, distúrbios vasculares da placenta, parto pré-termo, baixo peso ao nascimento e recém-nascido LIG. (1,6)

A suplementação com ácido fólico no período periconcepcional é fundamental na prevenção de DTN. Assim, para além de uma dieta rica em folato, está recomendada a suplementação diária de 400 µg de ácido fólico, devendo resultar numa ingestão total aproximada de 600 µg/dia. (1,4,6,11,12,18) Segundo a DGS, a suplementação deve iniciar-se pelo menos dois meses antes da interrupção do método contraceptivo e durante as primeiras 12 semanas de gestação. (18) Mulheres que tenham história pessoal ou familiar de DTN, diabetes ou que façam medicação anticonvulsivante devem realizar uma dose superior (4 a 5 mg/dia). (1,4,6,11,18)

5. Impacto da Nutrição no Neurodesenvolvimento

Cerca de 2 a 3 semanas após a fertilização, inicia-se uma série de processos com vista à formação do cérebro fetal, incluindo a proliferação e migração neuronais, formação sináptica e mielinização. (5) Cada um dos processos, bem como as múltiplas regiões anatómicas do cérebro, tem uma trajetória de desenvolvimento própria. Manter essas trajetórias é fundamental, não só para assegurar as funções de cada região do cérebro, mas sobretudo o desenvolvimento coordenado de áreas que funcionam conjuntamente como circuitos, mediando comportamentos complexos. (16)

Embora os primeiros 1000 dias de vida sejam essenciais para a saúde futura da

criança, (7,16) vários estudos sobre o neurodesenvolvimento consideram que esta janela de oportunidade estende-se até aos 3 anos de idade, pois é durante esse período que a maior parte da estrutura e capacidade cerebral é moldada. (16) Ainda assim, é importante salientar que o neurodesenvolvimento se processa desde o período fetal até à adolescência. (3)

A rapidez com que o cérebro se desenvolve torna-o suscetível a diferentes estímulos durante períodos sensíveis ou críticos do desenvolvimento, particularmente no período fetal, em que ocorrem enormes mudanças a nível neurológico. Esta interação, por sua vez, pode influenciar drasticamente o desenvolvimento e ter implicações a longo prazo, através de um processo conhecido como programação. (2)

Entre os fatores que influenciam o desenvolvimento inicial do cérebro, a nutrição é um dos que exerce efeitos particularmente importantes. (16) Isto porque a nutrição não só fornece os elementos necessários para o desenvolvimento cerebral, como tem o potencial para “programar” o cérebro através de mecanismos epigenéticos, que podem conferir maior ou menor risco para o surgimento de perturbações neurológicas no futuro. (5) Todos os nutrientes são importantes para o crescimento e função cerebrais, no entanto, alguns têm um papel particularmente significativo no desenvolvimento inicial. (16)

A vulnerabilidade do cérebro em desenvolvimento a determinada deficiência nutricional vai depender dos processos em que o nutriente está envolvido e se o seu défice ocorre durante um período sensível ou crítico para os mesmos. Assim, consideram-se como nutrientes essenciais no neurodesenvolvimento aqueles cujo défice, ocorrendo durante estes períodos, resulta em disfunção a longo prazo. (16) Dado que a nutrição materna é um fator potencialmente modificável, a gravidez pode ser vista como uma oportunidade para intervir na mesma. (5)

6. Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

A Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção é uma das perturbações psiquiátricas mais comuns na infância, (8) com início geralmente entre os 7 e 12 anos de idade. (9) Caracteriza-se por um padrão persistente de sintomas de desatenção, hiperatividade e/ou impulsividade, podendo ter um impacto considerável no desenvolvimento e funcionamento psicossocial dos doentes. (8–10) É a perturbação mental pediátrica mais estudada, cuja prevalência estimada é de 5,9% - 7,1% na infância e adolescência, sendo três vezes mais frequente no sexo masculino. (9,10) Cerca de 15% a 50% das crianças afetadas

mantêm o diagnóstico durante a idade adulta. (8)

A definição da doença segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM) tem vindo a mudar constantemente e os critérios diagnósticos têm-se tornado menos restritivos. (8) Ainda assim, o DSM-5 requer que o início dos sintomas ocorra antes dos 12 anos de idade para fazer o diagnóstico de PHDA. (10) A Classificação Internacional de Doenças (CID) também reconhece a PHDA, embora os seus critérios diagnósticos sejam mais apertados comparativamente com o DSM-5. Com base nos principais sintomas, este distúrbio pode ser dividido em défice de atenção, hiperatividade/impulsividade ou uma combinação de ambos. A apresentação clínica pode variar consoante o sexo, sendo que as raparigas têm maior tendência para ter problemas de desatenção e menos hiperatividade e dificuldades comportamentais, quando comparadas com os rapazes. (8)

Os fatores genéticos têm um papel importante na etiologia da PHDA, que tem uma natureza hereditária em cerca de 70% - 80% dos casos. Contudo, vários fatores ambientais também parecem contribuir para o aumento do risco de PHDA, entre os quais se encontram as deficiências nutricionais e dietas ricas em gordura e açúcares refinados e com baixo teor em ácidos gordos ómega-3. Ainda assim, é necessário salientar que a associação entre PHDA e estímulos ambientais não significa obrigatoriamente uma relação causal e pode ser mediada por fatores genéticos, o que mostra que o desenvolvimento desta doença pode ser resultado da interação entre estes dois fatores. (8,9)

6.1. PHDA e Ácidos Gordos Polinsaturados

Os ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa ómega-3 e ómega-6 encontram-se entre os principais constituintes das membranas celulares. A ingestão adequada das duas séries é especialmente importante, uma vez que estas competem pela incorporação nas membranas celulares. (19) Por outras palavras, maior consumo de PUFAs n-6 aumenta a competição entre o LA e ALA, resultando numa menor conversão de ALA em DHA e consequente diminuição dos níveis de DHA na mãe e no feto. (9) Adicionalmente, os ómega-6 promovem um estado pró-inflamatório, enquanto os ómega-3 são anti-inflamatórios. (9,19).

Os três principais LCPUFAs (AA, DHA e EPA) têm um papel fundamental na função e arquitetura do sistema nervoso central, nomeadamente na estrutura das membranas celulares neuronais, sinaptogénese e crescimento dendrítico, bem como no desenvolvimento da bainha

de mielina e retina, (2,5,9,19) sendo críticos no desenvolvimento do cérebro fetal. (6,20) O DHA corresponde a 90% dos PUFAs n-3 presentes no cérebro humano, sendo rapidamente incorporado na retina e cérebro durante o terceiro trimestre de gravidez (coincidente com o início de um aumento acentuado no crescimento cerebral) e até aos 2 anos. (9) Durante a gravidez, a ingestão materna de ácidos gordos é um dos principais determinantes dos níveis destes nutrientes nas crianças ao nascimento. (21)

Um padrão nutricional materno desadequado durante este período de desenvolvimento pode estar associado a PHDA na criança. Isto porque crianças com sintomas de PHDA têm um rácio n-6:n-3 superior comparativamente a crianças sem sintomas, o que pode ser devido, entre outros fatores, a padrões dietéticos. (19) Mais ainda, crianças com esta patologia apresentam níveis séricos de DHA (e PUFAs ómega-3 em geral) inferiores aos grupos de controlo. (9) Desta forma, é importante investigar a potencial influência destes fatores no surgimento da PHDA.

Num estudo de coorte de 2019 foi analisada a relação entre o rácio das concentrações de PUFAs n-6 (AA) e n-3 (DHA+EPA) no plasma do cordão umbilical (considerado um indicador da disponibilidade fetal de LCPUFAs no final da gravidez) e a presença de sintomas de PHDA aos 4 e 7 anos de idade. Aquilo que se verificou foi que um aumento do rácio n-6:n-3 no cordão umbilical estava associado a mais sintomas de PHDA aos 7 anos de idade, associação essa que pareceu ser motivada pelas baixas concentrações de DHA. (19)

Além disso, também se observou neste estudo uma associação positiva entre os níveis de EPA e a presença de sintomas de PHDA aos 4 anos de idade. (19) Analogamente, num estudo de coorte de 2011 observou-se uma relação entre concentrações mais altas de EPA no cordão umbilical e mais problemas de conduta aos 10 anos de idade. Este estudo encontrou ainda uma forte associação entre os níveis de PUFAs ómega-3 no cordão umbilical e menores dificuldades comportamentais em geral. No caso particular do DHA, observou-se uma relação significativa entre maiores concentrações deste nutriente e menos sintomas de hiperatividade e desatenção aos 10 anos, sendo que crianças cujas mães apresentavam maiores concentrações de DHA mostraram uma trajetória de desenvolvimento da atenção mais rápida ao longo do primeiro ano de vida. (21)

Estes resultados vão de encontro com outras investigações, nomeadamente com um estudo de *Gale et al.*, que mostrou que a ingestão de peixe gordo, rico em EPA e DHA, no início da gravidez estava associada a menor risco de hiperatividade na descendência. (9,21) No entanto, outros estudos não encontraram associação entre a ingestão de PUFAs ómega-

3 e/ou ómega-6 durante a gestação e o risco da PHDA na criança. (5,21)

Em relação aos estudos sobre a suplementação, os resultados também são díspares. Num ensaio clínico randomizado, entre as 797 crianças estudadas, não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo com suplementação pré-natal de 400 mg/dia de DHA (a partir das 18 – 22 semanas de gestação até ao parto) e o grupo placebo em nenhum aspeto do funcionamento comportamental no *Behavior Assessment System for Children – Second Edition* (BASC-2) aos 5 anos. Por outro lado, as crianças do grupo DHA tiveram consideravelmente menos omissões no *Conner's Kiddie Continuous Performance Test* (K-CPT) em relação ao grupo de controlo, o que aponta para um efeito benéfico da suplementação pré-natal de DHA nas medidas de atenção e função executiva em idade pré-escolar. Ainda assim, o K-CPT não mostrou diferenças no risco clínico de PHDA, (22) embora tenha sido questionada a capacidade deste teste de identificar com precisão crianças em risco desta patologia. (5)

Contrariamente, num outro ensaio clínico, em que foram administradas 800 mg/dia de DHA e 100 mg/dia de EPA durante os 2 últimos trimestres de gravidez, não se observaram efeitos desta intervenção na atenção, memória de trabalho e controlo inibitório das crianças aos 2 anos de idade. (22) Adicionalmente, uma revisão sistemática apresentou os resultados de um ensaio clínico randomizado, cujos resultados foram igualmente desanimadores. Neste estudo, foi administrada suplementação com 800 mg de óleo de peixe ou placebo às 20 semanas de gestação, de forma aleatória, a 543 mulheres, tendo-se verificado uma associação significativa (embora pequena) entre o óleo de peixe e o aumento de sintomas de PHDA aos 7 anos de idade, o que é consistente com resultados observados noutros estudos aos 4 anos. (23)

A associação encontrada entre os níveis pré-natais de PUFAs ómega-3 e a alteração na atenção e/ou comportamento da descendência, particularmente no caso do DHA, são consistentes com evidência que tem apoiado a importância do DHA na cognição, no comportamento e na função executiva (particularmente na atenção), através do seu papel nas funções do córtex frontal. (22) De facto, o mecanismo mais estudado para a relação entre o DHA e a fisiopatologia da perturbação de hiperatividade e défice de atenção é a alteração da neurotransmissão dopaminérgica cortical, (9) sendo que os LCPUFAs em geral podem afetar os sistemas monoaminérgicos. (19) *Zimmer et al.* verificou que os níveis de dopamina e a sua ligação aos recetores D2 podiam estar diminuídos, sobretudo a nível do córtex frontal, em caso de défices crónicos de PUFAs n-3, com associação a sintomas semelhantes aos presentes na PHDA. (9)

Um outro ensaio clínico randomizado de 2018 também encontrou resultados interessantes. O seu objetivo era avaliar se a suplementação diária de 2 cápsulas contendo DHA, EPA e AA (cada uma com 300, 42 e 8,4 mg, respectivamente) na gravidez estava associada ao volume total e regional do cérebro dos recém-nascidos. O que se observou foi um aumento do volume total do cérebro, córtex, corpo caloso e substância cinzenta nos RN do sexo masculino pertencentes ao grupo da suplementação, não se verificando diferenças significativas no sexo feminino. Este achado apoia a hipótese de que os rapazes necessitam, de forma considerável, maiores níveis de DHA e AA para o crescimento cerebral. Assim, se ao nascimento já houver um déficit destes nutrientes, os RN do sexo masculino têm maior propensão de vir a desenvolver PHDA na infância, sobretudo se a dieta pós-natal mantiver esses défices. Os resultados deste estudo podem explicar a maior prevalência desta patologia no sexo masculino. (20)

6.2. PHDA e Iodo

O papel do iodo no desenvolvimento cerebral é promover a síntese de hormonas tiroideias. (16) Tal como foi dito anteriormente, as hormonas tiroideias têm um papel importante no cérebro fetal, nomeadamente na regulação da proliferação, diferenciação e migração neuronais, formação de sinapses e mielinização. (10)

Desde os primeiros estudos epidemiológicos nos anos 70, a associação entre o déficit severo de iodo nas grávidas e os danos neurológicos fetais tem sido amplamente estudada. Ao contrário do que se pensava inicialmente, estudos mais recentes demonstraram que o neurodesenvolvimento fetal não é apenas afetado pelo hipotiroidismo materno, mas também quando a mãe se encontra num estado de hipotiroxinémia no início da gravidez. A hipotiroxinémia isolada durante a gravidez define-se como a presença de um valor de tiroxina livre (FT4) abaixo do percentil 2,5, com uma tirotrófina dentro dos valores normais. Com isto, a disponibilidade de T4 materna para o cérebro fetal em desenvolvimento vai estar diminuída, causando danos. (15)

Os estudos sobre a associação dos níveis maternos de iodo durante a gravidez e PHDA na descendência são escassos. Um pequeno estudo realizado em Itália ($n = 27$) demonstrou que 68,7% das crianças cujas mães apresentavam uma deficiência ligeira a moderada de iodo (mais de metade apresentava também hipotiroxinémia) foram diagnosticadas com PHDA, não se verificando qualquer caso nos filhos de mulheres com

níveis adequados. (10)

De forma semelhante, um estudo de coorte norueguês, mencionado noutros 3 artigos encontrados na pesquisa para este trabalho, (5,10,15) verificou que a ingestão inferior a 200 µg/dia de iodo durante a gravidez estava associada a maior risco de sintomas de PHDA aos 8 anos de idade, mas sem relação significativa com o risco de diagnóstico de PHDA. Mais ainda, não foram encontrados benefícios da suplementação de iodo na gestação, tendo-se verificado, pelo contrário, que crianças cujas mães apresentavam baixa ingestão de iodo e iniciaram suplementação no primeiro trimestre, tinham maior risco de sintomas e diagnóstico de PHDA aos 8 anos. (17)

Contrariamente, uma meta-análise de 3 coortes, realizada em 2020, não encontrou evidência consistente que apoie a associação entre os níveis maternos de iodo durante a gravidez e o risco de PHDA na descendência. Outro dos objetivos deste estudo era avaliar se as concentrações maternas de iodo modificavam a associação entre a função tiroideia da grávida e os desfechos neurocomportamentais da criança. Aquilo que se verificou foi que as concentrações maternas de FT4 durante a gravidez estavam associadas a PHDA na infância, mas os níveis maternos de iodo não pareceram interferir nesta associação. (10)

Os autores apontam como uma possível explicação para estes resultados o facto de, embora as concentrações urinárias de iodo (usadas neste estudo) estejam recomendadas para determinar os níveis de iodo da população e se assuma que uma excreção urinária baixa de iodo reflete uma ingestão reduzida recente deste nutriente, não se sabe até que ponto este parâmetro reflete corretamente a capacidade da pessoa de utilizar o iodo disponível na síntese das hormonas tiroideias, ou se representa uma depleção de iodo a nível tiroideu. (10)

6.3. PHDA e Folato/Ácido Fólico

O folato está envolvido em diversos processos essenciais ao desenvolvimento e crescimento fetal devido ao seu papel na síntese de DNA e replicação celular. Sabe-se que a sua deficiência na gravidez aumenta o risco de DTN na descendência, mas é menos claro se variações dos níveis maternos de folato afetam o comportamento fetal. (24)

Um estudo de 2010 avaliou a relação entre os níveis e ingestão materna de folato com o risco de dificuldades comportamentais na descendência. Os resultados mostraram que concentrações baixas de folato nos glóbulos vermelhos, bem como a menor ingestão total de

folatos (alimentos e suplementos), no início da gravidez estavam associados a scores superiores de Hiperatividade e Problemas de relacionamento com pares na descendência, usando o Questionário de Capacidades e Dificuldades (SDQ). Esta associação não se verificou para a ingestão total de folatos no final da gravidez. (24)

Por outro lado, um estudo baseado no *Danish National Birth Cohort* (DNBC) não encontrou evidência de ligação entre a suplementação de ácido fólico no período periconcepcional e o risco de diagnóstico de Perturbação Hipercinética (caracterizada como uma forma particularmente grave de PHDA) ou prescrição de medicação para PHDA nas crianças. Contudo, estava associada a menos problemas de hiperatividade no SDQ aos 7 anos. (25) Dois estudos de coorte na Nova Zelândia e Espanha também não encontraram associação entre a suplementação durante este período e risco de problemas de hiperatividade e desatenção na descendência. (5)

6.4. PHDA e Vitamina D

Para além do seu papel na saúde óssea, a descoberta de que a maioria das células e tecidos do organismo possuem recetores para a vitamina D permitiu novas descobertas sobre a sua função. (26)

Um estudo dinamarquês ($n = 850$) de 2014 pretendia, entre outros objetivos, investigar a relação entre as concentrações maternas de 25(OH)D e distúrbios comportamentais e afetivos na descendência. Contudo, não encontrou qualquer associação entre concentrações séricas de 25(OH)D < 50 nmol/L (medidas às 30 semanas de gestação e consideradas como uma deficiência ligeira a moderada) e maior risco de diagnóstico de PHDA na criança. (27) Um outro estudo caso-controlo também não encontrou esta associação para níveis de 25(OH)D no sangue do cordão umbilical ao nascimento. (26)

Contrariamente, num estudo de 2015, *Morales et al.* verificou que níveis pré-natais superiores de 25(OH)D₃ (medidos às 13 semanas) estavam associados a menor risco de sintomas de PHDA na infância. (28,29) Um estudo caso-controlo mais recente, com 1067 pares PHDA-controlo, verificou uma relação significativa entre níveis maternos baixos de 25(OH)D no início da gravidez e um risco superior de diagnóstico de PHDA na descendência. Devido às diferenças existentes no risco de PHDA entre o sexo feminino e masculino, este estudo testou o efeito desta variável na associação encontrada, mas não se observaram diferenças entre géneros. Estes achados vão de encontro com outros 2 estudos, que

verificaram a mesma associação para um aumento dos sintomas de PHDA na descendência. (26)

Uma possível explicação para as associações encontradas pode ser o facto de os recetores de vitamina D serem expressos no cérebro. A evidência tem mostrado que esta vitamina afeta a função cerebral através do seu papel na regulação da sinalização do cálcio e diferenciação, maturação e crescimento neuronal, tendo ainda ações neuroprotetoras e neurotróficas. Acontece que o início da gravidez é um período crítico para o desenvolvimento do cérebro fetal, podendo ser influenciado pelo ambiente *in utero*, nomeadamente por um défice de vitamina D *in utero*, que tem sido associado a outras perturbações do neurodesenvolvimento. (26)

7. Conclusão

Todos os nutrientes mencionados nesta revisão têm diversas funções no organismo humano. Isto é importante, não só porque permite prever quais os efeitos dos seus défices na mãe, como também inferir sobre os potenciais efeitos no feto e dirigir futuras investigações para os mesmos, de forma a compreender melhor o efeito da nutrição no desenvolvimento fetal.

No que toca aos estudos sobre suplementação, para alguns nutrientes os resultados são díspares, o que leva a que a sua suplementação não esteja aconselhada atualmente. Este é o caso das proteínas, cuja suplementação em dose equilibrada parece estar associada a maior peso ao nascimento, diminuição do risco de morte fetal ou recém-nascido LIG, mas a suplementação com alto teor em proteínas mostrou aumentar significativamente o risco de recém-nascido LIG, não sendo, por isso, possível determinar a segurança destes suplementos. O mesmo acontece na suplementação de PUFAs ómega-3. Embora se reconheça o seu papel importante na gravidez, os estudos são contraditórios. Alguns afirmam que a suplementação não previne o risco de complicações materno-infantis, enquanto outros apontam, por exemplo, para uma diminuição da prevalência de parto pré-termo, morte perinatal e baixo peso ao nascimento.

Quanto à suplementação de ferro, embora a evidência seja inconclusiva, sabe-se que pode prevenir a anemia. A OMS e SPOMMF têm recomendações bem definidas para esta suplementação, embora nem sempre concordantes. A suplementação de cálcio mostrou reduzir, por exemplo, o risco de distúrbios hipertensivos, mas estava também associado a

maior risco de síndrome de HELLP. Assim, a sua suplementação está apenas recomendada em grupos de risco, acontecendo o mesmo para a vitamina D, cuja evidência para a suplementação é escassa. No caso do iodo, a informação sobre os efeitos da sua suplementação nos desfechos materno-infantis é insuficiente. A OMS/UNICEF/ICCIDD recomenda a suplementação em regiões com deficiência de iodo e, atualmente, em Portugal esta é recomendada. Finalmente, a suplementação de ácido fólico é fundamental na prevenção de DTN, pelo que o seu uso é consensual.

No que toca à PHDA e sua relação com alguns nutrientes durante a gravidez, em todos eles os resultados foram inconclusivos. No caso dos PUFAs, sabe-se que crianças com PHDA têm um rácio n-6:n-3 aumentado e níveis de PUFAs n-3 diminuídos, e um dos estudos mostrou uma relação entre este rácio no cordão umbilical e sintomas de PHDA aos 4 e 7 anos de idade. Contudo, este foi o único estudo encontrado sobre esta variável, pelo que não é possível tirar conclusões. Outros estudos sobre a ingestão ou suplementação de PUFAs foram contraditórios. O ensaio clínico de 2018, que mostrou uma associação entre os níveis de LCPUFAs e volume total e regional do cérebro, abriu a oportunidade para futuras investigações com recurso aos exames de imagem no estudo da associação da PHDA com a nutrição.

Em relação ao iodo, folato/ácido fólico e vitamina D, embora se reconheça o seu papel no neurodesenvolvimento, os resultados para a ingestão e/ou suplementação também foram inconsistentes. Em particular, um estudo mostrou uma relação entre a suplementação de iodo e maior risco de PHDA na infância. Isto leva a concluir que existe a necessidade de estudos de melhor qualidade, com amostras maiores e representativas da população e com controlo de variáveis que possam interferir nos resultados entre a relação de nutrientes e PHDA. Os ensaios clínicos randomizados seriam uma boa opção, embora possa levar a conflitos éticos, sobretudo nos estudos da suplementação.

8. Referências Bibliográficas

1. Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and micronutrient intake during pregnancy: An overview of recent evidence. *Nutrients* [Internet]. 2019;11(2). Available from: www.mdpi.com/journal/nutrients
2. Vohr BR, Davis EP, Wanke CA, Krebs NF. Neurodevelopment: The Impact of Nutrition and Inflammation During Preconception and Pregnancy in Low-Resource Settings. *Pediatrics* [Internet]. 2017 [cited 2021 Feb 16];139. Available from: www.aappublications.org/news
3. Polanska K, Kaluzny P, Aubert AM, Bernard JY, Duijts L, El Marroun H, et al. Dietary Quality and Dietary Inflammatory Potential During Pregnancy and Offspring Emotional and Behavioral Symptoms in Childhood: An Individual Participant Data Meta-analysis of Four European Cohorts. *Biol Psychiatry*. 2020 Mar 15;89(6):550–9.
4. de Seymour J V., Beck KL, Conlon CA. Nutrition in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2019 Aug 1;29(8):219–24.
5. Li M, Francis E, Hinkle SN, Ajjarapu AS, Zhang C. Preconception and prenatal nutrition and neurodevelopmental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* [Internet]. 2019;11(7). Available from: www.mdpi.com/journal/nutrients
6. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: “Think Nutrition First” #. *Int J Gynecol Obstet*. 2015 Oct 1;131:S213–53.
7. Marangoni F, Cetin I, Verduci E, Canzone G, Giovannini M, Scollo P, et al. Maternal diet and nutrient requirements in pregnancy and breastfeeding. An Italian consensus document. *Nutrients* [Internet]. 2016;8(10). Available from: www.mdpi.com/journal/nutrients
8. Cunill R, Castells X. Attention deficit hyperactivity disorder. *Med Clínica (English Ed)* [Internet]. 2015 Apr 20 [cited 2021 Mar 29];144(8):370–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2387020615002168>
9. Martins BP, Bandarra NM, Figueiredo-Braga M. The role of marine omega-3 in human neurodevelopment, including Autism Spectrum Disorders and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder – a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2020 May 14 [cited 2021 Mar 28];60(9):1431–46. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=bfsn20>
10. Levie D, Bath SC, Guxens M, Korevaar TIM, Dineva M, Fano E, et al. Maternal Iodine Status During Pregnancy Is Not Consistently Associated With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder or Autistic Traits in Children. *J Nutr* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited

- 2021 Mar 28];150(6):1516–28. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171006/>
11. O'Brien EC, Tsoi KY, Ma RCW, Hanson MA, Hod M, McAuliffe FM. Nutrition through the life cycle: Pregnancy. In: Encyclopedia of Food Security and Sustainability. Elsevier; 2018. p. 49–74.
 12. Teixeira D, Pestana D, Calhau C, Vicente L, Graça P. Alimentação e Nutrição na Gravidez [Internet]. 2015 [cited 2021 Mar 13]. Available from:
<http://nocs.pt/alimentacao-nutricao-gravidez/>
 13. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience [Internet]. 2016 [cited 2021 Mar 13]. Available from:
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912>
 14. Areia AL, Nogueira-Silva C, Serrano F, Mairós J, Guimarães M, Clode N. Normas de Orientação Clínica da SPOMMF: Anemia na Gravidez e no Puerpério [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 4]. Available from: <https://www.spommf.pt/normas-de-orientacao-clinica-da-spommf-anemia-na-gravidez-e-no-puerperio/>
 15. Velasco I, Bath SC, Rayman MP. Iodine as Essential Nutrient during the First 1000 Days of Life. *Nutrients* [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 28];10(3). Available from: www.mdpi.com/journal/nutrients
 16. Cusick SE, Georgieff MK. The Role of Nutrition in Brain Development: The Golden Opportunity of the “First 1000 Days.” *J Pediatr* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2021 Mar 28];175:16–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.013>
 17. Hope Abel M, Ystrom E, Henriette Caspersen I, Margrete Meltzer H, Aase H, Elin Torheim L, et al. Maternal Iodine Intake and Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from a Large Prospective Cohort Study. *Nutrients* [Internet]. 2017 [cited 2021 Mar 28];9:1239. Available from: www.mdpi.com/journal/nutrients
 18. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco [Internet]. 2015. Available from: <http://nocs.pt/programa-nacional-vigilancia-gravidez-baixo-risco/>
 19. López-Vicente M, Ribas Fitó N, Vilor-Tejedor N, Garcia-Esteban R, Fernández-Barrés S, Dadvand P, et al. Prenatal Omega-6:Omega-3 Ratio and Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Symptoms. *J Pediatr* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Mar 28];209:204-211.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.022>
 20. Ogundipe E, Tusor N, Wang Y, Johnson MR, Edwards AD, Crawford MA. Randomized controlled trial of brain specific fatty acid supplementation in pregnant women increases brain volumes on MRI scans of their newborn infants. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Mar 28];138:6–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.09.001>

21. Kohlboeck G, Glaser C, Tiesler C, Demmelmair H, Standl M, Romanos M, et al. Effect of fatty acid status in cord blood serum on children's behavioral difficulties at 10 y of age: Results from the LISApplus Study. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2021 Mar 28];94(6):1592–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071708/>
22. Ramakrishnan U, Gonzalez-Casanova I, Schnaas L, DiGirolamo A, Quezada AD, Pallo BC, et al. Prenatal supplementation with DHA improves attention at 5 y of age: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Mar 30];104(4):1075–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27604770/>
23. Freedman R, Hunter SK, Hoffman MC. Prenatal Primary Prevention of Mental Illness by Micronutrient Supplements in Pregnancy. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Mar 31];175(7):607–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29558816/>
24. Schlotz W, Jones A, Phillips DIW, Gale CR, Robinson SM, Godfrey KM. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* [Internet]. 2010 May [cited 2021 Mar 30];51(5):594–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19874428/>
25. Virk J, Liew Z, Olsen J, Nohr EA, Catov JM, Ritz B. Pre-conceptual and Prenatal Supplementary Folic Acid and Multivitamin Intake, Behavioral Problems and Hyperkinetic Disorders, A Study Based on the Danish National Birth Cohort (DNBC). *Nutr Neurosci* [Internet]. 2018 May 28 [cited 2021 Mar 30];21(5):352–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28276257/>
26. Sucksdorff M, Brown AS, Chudal R, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Cheslack-Postava K, et al. Maternal Vitamin D Levels and the Risk of Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Jan 1;60(1):142-151.e2.
27. Strøm M, Halldorsson TI, Hansen S, Granström C, Maslova E, Petersen SB, et al. Vitamin D Measured in Maternal Serum and Offspring Neurodevelopmental Outcomes: A Prospective Study with Long-Term Follow-Up. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2014 May 22 [cited 2021 Mar 31];64(3–4):254–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25300268/>
28. Lerner PP, Sharony L, Miodownik C. Association between mental disorders, cognitive disturbances and vitamin D serum level: Current state. *Clin Nutr ESPEN*. 2018 Feb 1;23:89–102.
29. Gascon M, Guxens M, Vrijheid M, Torrent M, Ibarluzea J, Fano E, et al. The INMA—Infancia y Medio Ambiente—(Environment and Childhood) project: More than 10

years contributing to environmental and neuropsychological research. *Int J Hyg Environ Health*. 2017 Jun 1;220(4):647–58.

9. Anexos

FIGURA 1

Re: Obtain permission request - Journal (1140679) [210301-017141]



Rights and Permissions (ELS) <Permissions@elsevier.com>

02/03/2021 20:57



Para: inesmoura05@hotmail.com

Dear Inês Moura,

We hereby grant you permission to reproduce the material detailed below in print and electronic format at no charge subject to the following conditions:

1. If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies.

2. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication as follows:

"This article was published in Publication title, Vol number, Author(s), Title of article, Page Nos, Copyright Elsevier (or appropriate Society name) (Year)."

3. This permission is granted for non-exclusive world rights in all languages.

4. Reproduction of this material is granted for the purpose for which permission is hereby given, and includes use in any future editions.

Regards,

Kaveri

ELSEVIER | Permissions Granting Team

From: Administrator

Date: Monday, March 01, 2021 05:42 PM GMT

Dear Inês Moura,

Thank you for contacting the Permissions Granting Team.

We acknowledge the receipt of your request and we aim to respond within seven business days. Your unique reference number is 210301-017141.

Please avoid changing the subject line of this email when replying to avoid delay with your query.

Regards,

Permission Granting Team

From: Inês Moura

Date: Monday, March 01, 2021 05:42 PM GMT

Submission ID: 1140679

Date: 01 Mar 2021 5:41pm

Name: Prenatal nutritional deficiencies and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in the offspring: what do we know so far? Inês Moura

Institute/company:

Address: Rua Campo das Oliveiras, nº8

Post/Zip Code: 4585-885

City: Parada de Todeia, Porto

State/Territory:

Country: Portugal

Telephone:

Email: inesmoura05@hotmail.com

Type of Publication: Journal

Title: International Journal of Gynecology & Obstetrics

Auhtors: Mark A. Hanson a, Anne Bardsley b, Luz Maria De-Regil c, Sophie E. Moore d, Emily Oken e, Lucilla Poston f, Ronald C. Ma g, Fionnuala M. McAuliffe h, Ken Maleta i, Chittaranjan N. Purandare j, Chittaranjan S. Yajnik k, Hamid Rushwan l, Jessica L. Morris l,*

Year: 2015

From page: S213

To page: S253

ISSN: 0020-7292

Volume: 131

Issue: Supplement 4

Article title: The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First"

I would like to use: Figure(s)

Quantity of material: 1

I am the author of the Elsevier material: No

Elsevier author is involved in my project: No

In what format will you use the material: Print and Electronic

Translation: No

Proposed use: Reuse in a thesis/dissertation

Material can be extracted: Yes

Additional Comments / Information:

This email is for use by the intended recipient and contains information that may be confidential. If you are not the intended recipient, please notify the sender by return email and delete this email from your inbox. Any unauthorized use or distribution of this email, in whole or in part, is strictly prohibited and may be unlawful. Any price quotes contained in this email are merely indicative and will not result in any legally binding or enforceable obligation. Unless explicitly designated as an intended e-contract, this email does not constitute a contract offer, a contract amendment, or an acceptance of a contract offer.